

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EJU



REC'D 12 JAN 2000

WIPO

PCT

**Bescheinigung**

EP99/8995

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen“

am 23. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 9/20 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 6. Dezember 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Waasmaier

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Aktenzeichen: 198 53 985.1

## Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und Formen des plastischen Gemisches zu den festen Dosierungsformen in einem Formkalandar mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen.

Ein derartiges Verfahren ist z.B. aus der US-A-4,880,585 bekannt. Bei diesem Verfahren wird eine wirkstoff- und bindemittelhaltige Masse mit einem Extruder plastifiziert, und die erhaltene Schmelze wird einer Formgebung in einem Formkalandar unterworfen. Die Formwalzen des Formkalenders weisen auf ihrer Oberfläche Vertiefungen mit einander entsprechenden Umrißlinien auf. Die Vertiefungen auf den Oberflächen der Formwalzen treten an der Berührungslinie der Formwalzen kurzzeitig zu Formen für die wirkstoffhaltige Schmelze zusammen und streben bei der Weiterrotation der Formwalzen anschließend wieder auseinander, wobei die geformten Dosierungsformen freigegeben werden. Dieses Verfahren weist bestimmte Nachteile auf. So müssen die Vertiefungen auf der Oberfläche der Formwalzen mit ihren Umrißlinien bei der Formung des plastischen Gemisches genau übereinander liegen, um einen vollständigen Formschluß zu erreichen. Bereits kleinste Verschiebungen der Vertiefungen gegeneinander, z.B. im Bereich von wenigen Mikrometern, führen sofort zu einem erkennbaren Versatz von Ober- und Unterseite der Dosierungsform. Dies erfordert einerseits eine hohe Präzision bei der Herstellung der Formwalzen, andererseits müssen die Formwalzen im Kalandar exakt im Gleichlauf zueinander bewegt werden. Dies ist nur mit aufwendigen Maschinenkonstruktionen möglich. Die Herstellung der Formwalzen ist aufwendig und kostenintensiv, weil in den Walzenoberflächen Kavitäten mit dreidimensionaler Struktur vorzusehen sind. Dies gilt insbesondere, wenn kompliziertere Geometrien, z.B. teilbare Tabletten mit einer Bruchkerbe, angestrebt sind. Aufgrund der Notwendigkeit der genauen Ausrichtung der beiden Formwalzen bei den bekannten Formkalandrierungs-Verfahren ist eine Segmentierung der Formwalzen in einzelne Walzenscheiben, die jeweils nur eine oder wenige Spuren von Vertiefungen beinhalten und beliebig zu einer mehrspurigen Walze kombiniert werden können, unmöglich, da durch die beim Kalandrieren auftretenden Preßkräfte die Einzelsegmente leicht "verdrillt" werden. Diese Verdrillung führt jedoch dazu, daß die Ober- und Unterhälften der Tablettenformen bei der Rotation nicht exakt übereinander liegen. Die Segmentierung der Formwalzen ist

## 2

jedoch wünschenswert, um z.B. bei einer Beschädigung einzelner Kavitäten nur eine Walzenscheibe und nicht die gesamte Walze austauschen zu müssen oder um verschiedene Formen in einer Walz beliebig kombinieren zu können.

5

Es ist bereits vorgeschlagen worden, eine Formwalze, die auf ihrer Oberfläche Vertiefungen trägt, mit einer zweiten Walze zu kombinieren, die keine Vertiefungen enthält (Glattwalze). Hier entfällt die Notwendigkeit der exakten Ausrichtung der beiden

10 Walzen zueinander. Nachteilig ist hierbei jedoch, dass zumindest eine der beiden Walzen nach wie vor aufwendig hergestellt werden muß. Außerdem sind die Möglichkeiten der Gestaltung der Tablettenformen bei dieser Kombination sehr eingeschränkt.

15 Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen bereitzustellen, bei dem keine Probleme hinsichtlich eines Versatzes von Ober- und Unterhälfte der Dosierungsformen auftreten.

20

Überraschenderweise wurde gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird, wenn die Formwalzen auf ihrer Oberfläche so gestaltet sind, dass sie ineinander greifen können.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch

a) Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und

30

b) Formen des plastischen Gemisches zu den festen Dosierungsformen in einem Formkalandar mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Formwalze wenigstens eine entlang ihres Umfangs verlaufende Ringnut und die andere

35 Formwalze wenigstens einen entlang ihres Umfangs verlaufenden Kranz von radial sich nach außen erstreckenden Zähnen aufweist, die in die Ringnut eingreifen können. Die Zähne sind so geformt, dass sie bei maximalem Eingriff in die Ringnut den Querschnitt der Ringnut im Wesentlichen vollständig ausfüllen, d.h. das Querschnittsprofil der Ringnut und der Zähne sind im Wesentlichen  
40 komplementär.

Durch das "Ineinandergreifen" der Formwalzen entfällt die Notwendigkeit der exakten Ausrichtung der beiden Einzelwalzen zueinander, da nur eine Walze des Walzenpaares eine winkelabhängige Oberflächenstruktur aufweist. Es ist daher möglich, wesentlich einfa-

45

chere Maschinenkonstruktionen für die die Formwalzen aufnehmenden .....  
Kalander zu wählen.

Erfindungsgemäß zu verwendende Formwalzen sind als "Prismenwal-  
5 zen" aus der Kompaktiertechnologie bekannt. Es wird hierzu auf B.  
Pietsch, Aufbereitungs-Technik 3 (1970) S. 128-138, verwiesen.  
Dort wird die Verwendung derartiger Walzen zum Verfestigen rie-  
selfähiger Schüttgüter zu Granulaten beschrieben. Probleme eines  
möglichen Versatzes zwischen Ober- und Unterhälfte der gebildeten  
10 Komprimat sind in diesem Zusammenhang nicht angesprochen.

Erfindungsgemäß zu verwendende Walzenpaare ermöglichen trotz der  
einfachen Walzenkonstruktion eine beträchtliche Formenvielfalt  
der so hergestellten festen Dosierungsformen. Die Variationsmög-  
15 lichkeiten betreffen in erster Linie die Ausbildung der Ringnut  
und die Ausbildung des Zwischenraums zwischen aufeinanderfolgen-  
den Zähnen eines Kranzes. So kann die Ringnut eine Reihe unter-  
schiedlicher Querschnittsprofile (Projektion auf eine Ebene, die  
die Walzenachse enthält) aufweisen. Die Ringnut kann einen recht-  
20 eckigen, dreieckigen, gerundeten oder einen sonstigen Querschnitt  
aufweisen. Im Allgemeinen ist bevorzugt, dass die Ringnut zur  
leichteren Entformung der geformten Dosierungsformen ein gerunde-  
tes Querschnittsprofil aufweist.

25 Das Längsprofil der Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden  
Zähnen eines Kranzes (d.h. die Projektion des Zwischenraums auf  
eine Ebene senkrecht zur Walzenachse) unterliegt ebenfalls einer  
Variation. So können die Zwischenräume dreieckiges, parallelo-  
grammförmiges, gerundetes oder ein anderes Längsprofil aufweisen.  
30 Im Allgemeinen ist jedoch bevorzugt, dass die Zwischenräume zwi-  
schen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes ein gerundetes  
Längsprofil aufweisen.

Die erhaltenen Dosierungsformen können auf diese Weise z.B. Pris-  
35 menform, Prismenstumpfform, Tetraederform oder Sattelkörperform  
aufweisen, wobei die Sattelkörperform bevorzugt ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Ver-  
fahrens befindet sich am Boden der Ringnut ein umlaufender Steg  
40 und die Zähne weisen eine entsprechende Aussparung auf. Auf diese  
Weise ist die Herstellung teilbarer Tabletten, die auf einer  
Seite ihrer Oberfläche eine Bruchkerbe aufweisen, möglich.

## 4

Zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes kann sich ebenfalls ein Steg befinden, der sich nicht bis zur Mantelfläche der Walze erstreckt. Auf diese Weise ist ebenfalls die Herstellung teilbarer Tabletten mit einer Bruchkerbe möglich.

5

Um das Entformen der gebildeten Dosierungsformen aus der Ringnut, bzw. den Zahnzwischenräumen zu erleichtern, ist es möglich, den Anpreßdruck zwischen den beiden Formwalzen gering zu halten oder einen geringen Abstand zwischen den Formwalzen, z.B. 0,1-1 mm, vorzusehen. Auf diese Weise wird ein "Tablettenband" erhalten, in dem die einzelnen Dosierungsformen noch über schmale Grate miteinander verbunden sind. Die einzelnen Dosierungsformen können, insbesondere wenn das plastische Gemisch nach dem vollständigen Auskühlen eine höhere Sprödigkeit zeigt, leicht voneinander getrennt werden. Es kann sich anbieten, die erhaltenen Dosierungsformen anschließend zu entgraten.

20

Nach dem Formvorgang läßt man die Arzneiformen auskühlen und fest werden, z.B. auf einem Kühlband.

Das vorliegende Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen umfaßt das Herstellen eines plastischen Gemisches. Dies erfolgt in der Regel durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels. Diese Verfahrensschritte können auf bekannte Art und Weise durchgeführt werden.

Die Komponenten können zuerst vermischt und dann aufgeschmolzen und homogenisiert werden. Insbesondere bei Verwendung von empfindlichen Wirkstoffen hat es sich aber als bevorzugt erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und vorzuvermischen, wobei die Rührkessel, Rührwerke, Feststoffmischer etc. gegebenenfalls im Wechsel betrieben werden, und dann den (die) empfindlichen Wirkstoff(e) in "Intensivmischern" in plastischer Phase bei sehr kleinen Verweilzeiten einzumischen (Homogenisieren). Der (die) Wirkstoff(e) kann (können) in fester Form oder als Lösung oder Dispersion eingesetzt werden.

Das Aufschmelzen und Vermischen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind Extruder oder beheizbare Behälter mit Rührwerk, z.B. Kneter, (wie der unten noch erwähnten Art).

- Als Mischapparat sind auch solche Vorrichtungen brauchbar, die in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparatur n sind Extruder und dynamische und statische Mischer, sowie Rührkessel, einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer, Feststoffmischer sowie vorzugsweise Misch-Knetreaktoren (z.B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Kneter der Fa. Buss), Doppelmuldenkneter (Trogmischer) und Stempelkneter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z.B. Dispax der Firma IKA).
- 15 Bei empfindlichen Wirkstoffen erfolgt vorzugsweise zunächst das Aufschmelzen des polymeren Bindemittels in einem Extruder und anschließend das Zumischen des Wirkstoffs in einem Misch-Knetreaktor. Bei weniger empfindlichen Wirkstoffen kann man dagegen zum intensiven Dispergieren des Wirkstoffs ein Rotor/Stator-System
- 20 einsetzen.

Das Beschicken der Mischvorrichtung erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z.B. über eine

25 Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

30 Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches

35 liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind:

- 40 Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen),
- 45 Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellu-

lose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58-64, 71, 74) der Polymere liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35.

Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen. Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Fluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im Allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

- 5 Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar.
- 10 Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

- Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische
- 20 Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

- Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.
- 25

- Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Fermenttrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).
- 30

- Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen
- 35 Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitrone- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61 (1986) S.69-88 angegeben.
- 40

- Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und
- 45 Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51 (1989) 98-101 ).



Einzigste Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind  
5 alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die ein-  
10 zige Bedingung ist, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und  
15 Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Alfa-  
30 calcidol, Allantoin, Allopurinol, Alprazolam, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden,  
35 Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlor-pheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävilansäure, Clomipramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam,  
45 Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epi-

- nephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, 5 Folinsäure, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, 10 Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Imipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, 15 Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, 20 Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Pentoxifyllin, Phenobarbital, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, 25 Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, 30 Selegilin, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, 35 Vitamin E, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril. 40

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lö- 45

10

sungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Das erhaltene Gemisch ist vorzugsweise lösungsmittelfrei, d.h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel. Das erhaltene Gemisch wird anschließend in einen oben erörterten Formkalandar eingeführt.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren festen pharmazeutischen Formen können abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstofffreisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulose, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit möglich, besonders exakt dimensionierte Arzneiformen herzustellen. Überraschenderweise ist dieses Verfahren preiswert, läßt sehr große Stückzahlen pro Zeiteinheit erzielen und vermeidet jeglichen Abfall.

Die Figuren erläutern die Erfindung ohne sie zu begrenzen. Die Figuren 1 bis 3 werden im folgenden kurz beschreiben.

25

In den Zeichnungen zeigt:

Figur 1: Verschiedene Ausführungen der erfindungsgemäß in einer Walze vorhandenen Ringnut;

30 Figur 2: Verschiedene Ausführungen der Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines erfindungsgemäß auf einer Walze vorhandenen Kranzes von Zähnen und die damit erhältlichen Dosierungsformen;

Figur 3: Das Konstruktionsprinzip eines erfindungsgemäß zu verwendenden Walzenpaars an einem konkreten Beispiel.

In Figur 1 sind verschiedene Ausführungen der Ringnut im Querschnitt dargestellt. Die Ringnut kann rechteckiges (a), dreieckiges (b) oder gerundetes (c) Querschnittsprofil aufweisen. Am Boden der Ringnut kann sich ein umlaufender Steg befinden (d), der zu festen Dosierungsformen führt, die auf einer Seite ihrer Oberfläche eine Bruchkerbe aufweisen.

45

11

Gemäß Figur 2 sind die je nach Ausführung der Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes erhältlichen Dosierungsformen mit Prismenform (a), Prismenstumpfform (b) oder Sattelkörperform (c) dargestellt.

5

Figur 3 veranschaulicht das Konstruktionsprinzip eines Walzenpaares mit zwei Spuren, wobei eine Walze zwei umlaufende Ringnuten mit gerundetem Querschnittsprofil aufweist und die andere Walze zwei umlaufende Kränze von radial sich nach außen erstreckenden

10 Zähnen aufweist, wobei die Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen ein gerundetes Längsprofil aufweisen. Figur 3 zeigt oben einen Querschnitt des Walzenpaares durch die Walzenachsen. Figur 3 zeigt unten einen Querschnitt des Walzenpaares senkrecht zu den Walzenachsen.

15

119/ew

20

25

30

35

40

45

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch
- 5 a) Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und
- 10 b) Formen des plastischen Gemisches zu den festen Dosierungsformen in einem Formkalandar mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Formwalze wenigstens eine entlang ihres Umfangs verlaufende Ringnut und die andere Formwalze wenigstens einen
- 15 entlang ihres Umfangs verlaufenden Kranz von radial sich nach außen erstreckenden Zähnen aufweist, die in die Ringnut eingreifen können.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
- 20 Ringnut ein gerundetes Querschnittsprofil aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenräume zwischen aufeinanderfolgenden Zähnen eines Kranzes ein gerundetes Längsprofil aufweisen.
- 25 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sich am Boden der Ringnut ein umlaufender Steg befindet und die Zähne eine entsprechende Aussparung aufweisen.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Dosierungsformen entgratet werden.
- 35 6. Feste Dosierungsformen, erhältlich nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

40

119/iT/ew

45

## Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen

## Zusammenfassung

5

Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von festen Dosierungsformen durch a) Herstellen eines plastischen Gemisches, das wenigstens einen Wirkstoff und wenigstens ein polymeres Bindemittel enthält, und b) Formen des plastischen Gemisches zu den fe-

10 sten Dosierungsformen in einem Formkalander mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Formwalze wenigstens eine entlang ihres Umfangs verlaufende Ringnut und die andere Formwalze wenigstens einen entlang ihres Umfangs verlaufenden Kranz von radial sich nach außen erstreckenden  
15 Zähnen aufweist, die in die Ringnut eingreifen können.

20 119/ew

25

30

35

40

45